

Preferencyjne inhibitory COX-2 w leczeniu bólu pooperacyjnego

Preferential cyclooxygenase 2 inhibitors in postoperative pain treatment

Prof. dr hab. n. med. Hanna Misiólek
Lek. med. Maja Copik

Katedra Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

WSTĘP

Autor jednej z ulubionych przez lekarzy i studentów medycyny książki *Stulecie chirurgów* określił tą nazwą XIX wiek, jednak istnieje spora szansa, że w przyszłości stuleciem chirurgii określać będziemy wiek XXI – z uwagi na dynamiczny rozwój tej dziedziny medycyny. Jest to możliwe m.in. dzięki gwałtownemu rozwojowi anestezjologii, intensywnej terapii, dużemu naciskowi na szeroko pojętą medycynę okołoperacyjną, a także wielu przełomowym odkryciom naukowym i wynalazkom technologicznym. Faktem jest, że liczba operacji chirurgicznych wykonywanych na świecie z roku na rok rośnie, a chirurgia wkracza w coraz to nowe obszary, tradycyjnie zarezerwowane dla leczenia zachowawczego.

Jako podstawowe czynniki składające się na sukces nowoczesnego leczenia chirurgicznego wymienia się obecnie prawidłową kontrolę bólu pooperacyjnego, wczesną mobilizację

STRESZCZENIE

Właściwe postępowanie w bólu pooperacyjnym jest jedną z fundamentalnych zasad nowoczesnej chirurgii. Obecnie najszerszej stosowana jest koncepcja analgezji multimodalnej, polegająca na łączeniu ze sobą technik anestetycznych i różnych grup leków przeciwbólowych. Aby zwiększyć skuteczność postępowania przeciwbólowego w okresie okołoperacyjnym, powstają wytyczne i zalecenia. Jedną z grup leków wymienianych w najnowszych zaleceniach dotyczących postępowania w bólu pooperacyjnym są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a wśród nich preferencyjne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2), takie jak nimesulid i meloksykam. Leki te są dostępne w różnych formułach do podawania doustnego, a ze względu na sposób działania charakteryzują się unikalnymi zaletami i ich stosowanie może być korzystne dla wielu grup pacjentów cierpiących z powodu bólu pooperacyjnego, zarówno w lecznictwie zamkniętym, jak i w chirurgii ambulatoryjnej.

SŁOWA KLUCZOWE

inhibitory COX-2, ból pooperacyjny

pacjenta i rehabilitację po zabiegu, co bezpośrednio przekłada się na 3 istotne kwestie, wymieniane w wielu publikacjach – czas hospitalizacji, koszty i zadowolenie chorego.

Najczęściej przytaczana w różnych opracowaniach dotyczących bólu definicja, według Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu, określa go jako nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z aktualnie występującym lub zagrażającym uszkodzeniem tkanek, lub też doznaniem opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia (*International Association for the Study of Pain*, 1979 i 2008 r.).

Ból pooperacyjny to rodzaj bólu ostrego. Powstaje on na skutek śródoperacyjnego uszkodzenia tkanek i/lub narządów, zarówno powierzchniowych, takich jak skóra, tkanka podskórna, błony śluzowe, jak i głębokich – mięśni, powięzi, więzadeł, torebek i ścian narządów wewnętrznych czy okostnej. Znaczenie mają także pociąganie struktur trzewnych, uszkodzenia dotyczące nerwów, naczyń itd. Rozwój bólu pooperacyjnego ma złożoną etiologię. W wyniku urazu operacyjnego uwalniane są mediatory stanu zapalnego, zawierające histaminę, leukotrieny, prostaglandyny, cytokiny, bradykininy i inne. Substancje te wywołują hiperalgezę pozapalną w miejscu operowanym i w okolicznych tkankach. Dodatkowo uwolnione zostają aminokwasy pobudzające (glutaminiany, asparaginiany) lub neuroprzekaźniki peptydowe (substancja P, neurokinina, kalcytonina, cholecystokinina i somatostatyna), które wpływają na przetwarzanie i modulację bólu. W wyższych ośrodkach mózgu dochodzi do kolejnych modulacji pod wpływem m.in. endogennych opioidów, noradrenaliny, 5-hydroksytryptaminy (serotoniny, 5-HT). Te substancje modulujące są zdolne do wzmacniania lub hamowania bólu. Natężenie bólu pooperacyjnego jest uzależnione od wielu czynników, takich jak: rodzaj i rozległość operacji, jakiej poddawany jest chory, rodzaj znieczulenia, sposób prowadzenia analgezji pooperacyjnej czy zastosowania analgezji z wyprzedzeniem, ale także czynników osobniczych, takich jak wiek, płeć czy cechy osobowości, oraz sposób przygotowania pacjenta przed zabiegiem (rozmowa, wyjaśnienie wątpliwości, przedstawienie dostępnych w danym ośrodku sposobów uśmierzenia bólu).

POSTĘPOWANIE W BÓLU POOPERACYJNYM

Prawidłowe i skuteczne postępowanie w bólu operacyjnym jest bardzo istotne, ponieważ nieleczony ból ma wiele niekorzystnych następstw. Potęguje on nieuniknioną przy urazie operacyjnym hormonalną odpowiedź na stres, co może prowadzić do immunosupresji, zakażeń, gorszego gojenia rany, niedodmy płuc i zaburzeń wymiany gazowej, aktywacji adrenergicznej i jej skutków w postaci incydentów wieńcowych czy niedrożności przewodu pokarmowego oraz zwiększenia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych z powodu braku mobilności pacjenta. Ponadto osoby, które po operacji cier-

ABSTRACT

Accurate postoperative pain management is crucial for successful modern surgery. The most commonly used currently is the concept of multimodal analgesia which means combining different kinds of anaesthetic techniques with various groups of analgesic drugs. To make postoperative pain management more efficient guidelines are developed. One of the groups of drugs listed in current polish postoperative pain management guidelines are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) containing also preferential cyclooxygenase 2 inhibitors (COX-2) like nimesulide and meloxicam. Those drugs are available in different oral formulations and because of their way of action can be used in many specific groups of patients suffering from postoperative pain both in hospitals and in ambulatory surgery.

KEY WORDS

COX-2 inhibitors, postoperative pain

piały z powodu silnego bólu, są obciążone większym ryzykiem wystąpienia przetrwałego bólu pooperacyjnego. Pomimo wagi przedstawionego problemu i wprowadzenia nowych, bezpiecznych analgetyków, badania prowadzone w krajach wysoko rozwiniętych dowodzą, że kontrola bólu pooperacyjnego jest wciąż niezadowolająca. Na tej podstawie można założyć, że w naszym kraju sytuacja jest podobna. Z tego powodu powstają wytyczne postępowania oraz programy, które mają na celu poprawę opieki nad pacjentami cierpiącymi z powodu ostrego bólu pooperacyjnego [1].

ANALGEZJA FARMAKOLOGICZNA

Ponieważ zjawisko powstawania i odczuwania bodźców bólowych zachodzi na wielu poziomach, najczęściej do uśmierzania bólu nie wystarcza zastosowanie jednego leku przeciwbólowego. Z tego powodu opracowano koncepcję analgezji multimodalnej. Polega ona na łączeniu ze sobą różnych środków farmakologicznych oraz technik anestezjologicznych po to, aby zwiększyć ich skuteczność i zminimalizować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Analgeza multimodalna, zgodnie z założeniami, powinna oddziaływać na wielu poziomach powstawania i przetwarzania bodźca bólowego (działanie obwodowe, rdzeń kręgowy, ośrodki nardzeniowe), wówczas jest bardziej skuteczna niż metoda bazująca na oddziaływaniu tylko na jednym z wymienionych poziomów.

Farmakologiczna analgeza bazuje na kilku grupach leków. Podstawowe to metamizol, paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), słabe i silnie działające leki opioidowe oraz środki znieczulenia miejscowego, podawane osobno lub w połączeniu z koanalgetykami takimi jak gabapentyna, ketamina czy klonidyna.

Grupa NLPZ jest stosunkowo liczna, a poszczególne preparaty różnią się między sobą budową chemiczną, siłą i czasem działania. Powszechna dostępność oraz wspomniana różnorodność powodują, że leki z grupy NLPZ są chętnie i często wybierane zarówno przez lekarzy, jak i przez samych pacjentów. Punktem uchwytu tych leków jest hamowanie enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostanoidów – cyklooksygenazy. Istnieje kilka izoenzymów cyklooksygenazy (COX), o różnych funkcjach. COX-1 jako izoforma konstytutywna jest aktywna przez cały czas i odpowiada za utrzymanie integralności błony śluzowej żołądka, odpowiedni przepływ krwi przez nerki, a także inne niezbędne procesy fizjologiczne; COX-2 natomiast, nazywana izoenzymem indukowalnym, ulega aktywacji w czasie reakcji zapalnej, ale w niektórych narządach, np. w nerkach i mózgu, jej wytwarzanie jest konstytutywne. Odkrycie zróżnicowania izoform COX dało początek poszukiwaniu leków, które blokowałyby tylko izoenzym indukowalny, co w zamierzeniu spowodować miało zwiększenie bezpieczeństwa tej grupy leków poprzez zmniejszenie częstotliwości występowania krwawienia

z przewodu pokarmowego. Leki takie udało się zsyntetyzować, jednak nie spełniły one oczekiwań z nimi związanych. Szczegółowe badania wykazały bowiem, że chociaż COX-1 występuje konstytutywnie w większości tkanek ustroju (takich jak śluzówka przewodu pokarmowego, nabłonek nerek, płytki krwi czy śródbłonek naczyń), to jej aktywność pod wpływem czynników prozapalnych może wzrastać nawet kilkakrotnie. Natomiast COX-2, jakkolwiek jest przede wszystkim enzymem indukowanym przez wspomniane czynniki zapalne, może występować również konstytutywnie, pełniąc fizjologiczne funkcje w ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach, nerkach, nabłonku oskrzeli i śródbłonku naczyniowym. COX-1 może więc odgrywać pewną rolę w procesach patologicznych, natomiast COX-2 w procesach fizjologicznych. Z tego powodu NLPZ hamujące aktywność wyłącznie COX-2 mogą również powodować objawy niepożądane, blokując wspomniane fizjologiczne funkcje COX-2. Dlatego bardzo istotne w prowadzeniu leczenia NLPZ jest dokładne i adekwatne ustalenie wskazań i przeciwwskazań i dopiero na ich podstawie wybór odpowiedniego preparatu. W związku z powyższymi rozważaniami uwaga świata medycznego została skierowana na niektóre, dotychczas rzadziej stosowane NLPZ, takie jak nimesulid czy meloksikam, które wykazują preferencyjne działanie w stosunku do COX-2, jednak w mniejszym stopniu niż wybiórcze blokery COX-2 (takie jak rofekoksyb czy celekoksyb). Grupa ta została nazwana preferencyjnymi (względnie wybiórczymi) inhibitorami COX-2. Zaletą preferencyjnych inhibitorów COX-2 wydaje się to, że w pewnym stopniu hamują również COX-1, która także może być indukowana w obrębie toczącego się procesu zapalnego. Obydwa preparaty znalazły zastosowanie w terapii bólu pooperacyjnego i weszły w skład schematu postępowania w różnych rodzajach natężenia bólu pooperacyjnego zalecanego przez aktualne wytyczne.

NIMESULID

Nimesulid został odkryty w latach 60. XX wieku, w okresie największego zainteresowania grupą NLPZ i jej rozwoju (co ciekawe, jednocześnie pracowano nad substancjami, które mogły być nowymi NLPZ lub nowymi pestycydami). Pod względem budowy chemicznej nimesulid to słaby kwas o pKa 6,5 z czynną grupą sulfanilidową i podstawioną grupą nitrową. Jest trudno rozpuszczalny w wodzie i jego rozpuszczalność zwiększa się przy użyciu etanolu jako drugiego rozpuszczalnika. Istnieje kilka różnych formuł leku do podawania doustnego, doodbytniczego, domięśniowego oraz do stosowania zewnętrznego. W Polsce dostępne są preparaty do stosowania doustnego w formie tabletek i zawiesiny doustnej (saszetki). Po podaniu doustnym nimesulid w obu wymienionych formułach dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego (głównie w żołądku i w jelicie cienkim), jego dostępność biologiczna wy-

nosi ok. 98%, w surowicy krwi łączy się głównie z albuminami (w 99%) [2]. Metabolizm leku zachodzi przez biotransformację, a produkty przemiany wydalone są z kałem i z moczem. Na farmakokinetykę nimesulidu największy wpływ ma niewydolność wątroby, która powoduje zwiększenie wolnej puli leku oraz wydłużenie czasu półtrwania. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek, u osób starszych ani u dzieci (lek może być stosowany powyżej 12. r.ż.).

Mechanizm działania nimesulidu polega na hamowaniu aktywności izoenzymu COX-2, który blokuje ok. 20-krotnie silniej niż COX-1. Jak już wspomniano, działanie również na izoenzym COX-1 wydaje się zaletą nimesulidu w porównaniu z wybiórczymi (specyficznymi) blokerami COX-2. Produkcja COX-1 może być bowiem także indukowana w obrębie toczącego się procesu zapalnego. Jednak, co ciekawe, nimesulid jest stosunkowo słabym inhibitorem wszystkich COX – hamowanie tych enzymów nie jest głównym mechanizmem jego działania. Badania wykazały, że nimesulid zmniejsza również produkcję i uwalnianie niszczących tkanki wolnych rodników tlenowych przez fagocyty, a głównie przez neutrofile. Obniża ich wytwarzanie poprzez hamowanie aktywności mieloperoksydazy i fosfodiesterazy typu IV w leukocytach. W efekcie dochodzi m.in. do zmniejszenia aktywności fosfolipazy A2 odpowiedzialnej za uwalnianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów błon komórkowych – głównego substratu do produkcji prostanoidów przez COX. Nimesulid blokuje więc produkcję eikozanoidów na 2 poziomach – zarówno poprzez pośrednie hamowanie aktywności fosfolipazy A2, jak i bezpośrednie hamowanie aktywności COX-2. Nimesulid zmniejsza również uwalnianie lizozymu i β -glukoronidazy. Hamuje także syntezę i uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α i IL-6. Wykazano, że lek ten aktywuje również receptory glikokortykosteroidowe, wzmagając działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów [2, 3]. Wszystkie te cechy sprawiają, że nimesulid działa ochronnie na chrząstki stawowe (w odróżnieniu od innych NLPZ, które mają w stosunku do nich działanie destrukcyjne). Dzięki zachowaniu możliwości blokowania COX-1 nimesulid ma również zdolność hamowania agregacji płytek krwi. Co więcej, jego wpływ na tę funkcję trombocytów okazuje się silniejszy w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym i tiklopidyną. Jest to zaletą nimesulidu na tle wybiórczych inhibitorów COX-2, nieposiadających tej właściwości, szczególnie istotnej u pacjentów ze współistniejącymi chorobami wymagającymi stosowania leków przeciwkrzepliwych. Zaletą nimesulidu w porównaniu z innymi NLPZ jest również mniejsze ryzyko wywołania astmy aspirynopochodnej dzięki wybiórczemu blokowaniu receptorów H1 i hamowaniu uwalniania histaminy, czynnika aktywującego płytki (PAF, *platelet-activating factor*), leukotrienu C4, B4 i prostaglandyny 2 z komórek tucznych i bazofilów. Ponadto

nimesulid zmniejsza działanie histaminy na drogi oddechowe. W ten sposób, według niektórych doniesień, może nawet zapobiegać skurczom oskrzeli przy ekspozycji na alergeny [3].

To lek o bardzo interesujących, z punktu widzenia lekarzy zaangażowanych w opiekę nad pacjentami z bólem pooperacyjnym, właściwościach. Mimo że to słaby inhibitor COX, jego siła działania przeciwbólowego, przeciwgorączkowego i przeciwzapalnego odpowiada sile innych przedstawicieli tej grupy. Lek ma szybki początek działania. Działanie przeciwbólowe po podaniu doustnym rozpoczyna się po ok. 15 min [4], a maksymalne stężenie w surowicy osiągnięte jest po 1–3 h. Okres półtrwania nimesulidu wynosi 2–5 h, a jego działanie utrzymuje się przez ok. 12 h. Lek dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, niezależnie od przyjmowanych posiłków, a dawki nie trzeba modyfikować u większości pacjentów (jak wspomniano, lek jest przeciwwskazany u pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek i/lub wątroby). Przeprowadzono kilka badań oceniających skuteczność działania nimesulidu w bólu pooperacyjnym po zabiegach chirurgicznych, ortopedycznych, ginekologicznych i urologicznych, a także w chirurgii szczękowo-twarzowej. Wyniki wspomnianych badań dowiodły, że jego efektywność jest porównywalna z innymi NLPZ. W badaniu przeprowadzonym przez McCroriego i Fitzgerald wykazano, że nimesulid zmniejsza zapotrzebowanie na morfinę po torakotomii. Działania niepożądane nimesulidu mają zbliżony profil do innych NLPZ, z wyjątkiem przewodu pokarmowego, gdzie objawy uboczne występują stosunkowo rzadko i są porównywalne z działaniem ubocznymi np. celekoksybu. Ma to zapewne związek ze wspomnianym wcześniej stosunkowo słabym hamowaniem COX przez nimesulid, w porównaniu z innymi NLPZ [2, 3].

MELOKSYKAM

Meloksykam to kolejny przedstawiciel preferencyjnych inhibitorów COX-2. Tradycyjnie używany raczej w terapii bólu przewlekłego, ostatnio, ze względu na nową formułę, zyskał zastosowanie także w uśmierzaniu bólu ostrego. Blokuje on preferencyjnie aktywność COX-2, co – jak wspomniano już wcześniej przy opisie nimesulidu – powoduje znacznie silniejsze hamowanie syntezy prostaglandyn w miejscu toczącego się procesu zapalnego niż w obrębie przewodu pokarmowego i nerek. Badania kliniczne wykazały mniejszą częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak owrzodzenia, perforacje i krwawienia, podczas stosowania meloksykamu w zalecanych dawkach niż podczas stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z zachowaną porównywalną aktywnością terapeutyczną. Meloksykam ma ponadto korzystny profil farmakokinetyczny. Stężenia w osoczu są liniowo zależne od dawki, a czas połowicznego rozpadu we krwi wynosi ok. 20 h. Wynika z tego, że

lek wystarczy podawać raz dziennie i nie ma potrzeby stosowania jego formy o przedłużonym uwalnianiu. Meloksykam jest zarejestrowany w Polsce od wielu lat, jest również dostępny bez recepty, jednakże stosuje się go stosunkowo rzadko, głównie u osób cierpiących z powodu przewlekłych zespołów bólowych. Powodem może być stosunkowo długi czas osiągnięcia przez meloksykam maksymalnego stężenia we krwi, który wynosi 5,5 h. Sprawia to, że jego zastosowanie w ostrym bólu do niedawna było ograniczone. Rozwiązaniem tego problemu może być zastosowanie leku w całkiem nowej formie – tabletek ulegających natychmiastowemu rozpadowi w jamie ustnej bez konieczności popijania. W tej nowoczesnej formie (ODT) tabletki nie wymagają połknięcia, ich rozpad trwa kilkanaście sekund i rozpoczyna się natychmiast po kontakcie ze śliną. Część leku jest wchłaniana przez błonę śluzową jamy ustnej, a reszta – połykana ze śliną. Taka forma korzystnie zmienia farmakokinetykę meloksykamu, skracając czas osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi do 3,5 h, co jest porównywalne z czasem osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi dojelitowych preparatów diklofenaku. Ponadto przy stosowaniu postaci ODT zmniejsza się „stratę” spowodowaną pierwszym przejściem przez wątrobę, co pozwala uzyskać zwiększenie stężenia maksymalnego o 20%, przy zachowaniu podstawowej zalety tej substancji, czyli długiego okresu półtrwania. Dodatkową zaletą jest sama forma tabletek ODT, ułatwiająca ich przyjmowanie i szczególnie użyteczna dla pacjentów osłabionych po zabiegach operacyjnych, u których stosunkowo często występują dysfagia, nudności i wymioty.

Wszystkie te cechy definiują meloksykam ODT jako lek łatwy do połknięcia, o szybkim początku działania i dający długotrwałą ulgę, który wystarczy zażyć raz na dobę. Stanowi on alternatywę dla najpopularniejszych obecnie NLPZ, szczególnie użyteczną dla pacjentów zagrożonych powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego [6]. W ciągu ostatnich kilku lat przeprowadzono wiele badań, które miały określić ryzyko stosowania różnych preparatów NLPZ. W stosunku do meloksykamu wyniki wspomnianych badań potwierdziły korzystny profil działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego oraz nerek, który zbliżony jest do ibuprofenu – leku uznawanego obecnie za jeden z najbezpieczniejszych. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie ryzyka dotyczące układu sercowo-naczyniowego (głównie powikłań zatorowych, nie stwierdzono negatywnego wpływu na mięsień sercowy), jednak bez wpływu na śmiertelność [7, 8]. Obecnie trwają poszukiwania kolejnej, jeszcze bezpieczniejszej formy – badanie kliniczne mające ocenić skuteczność formy submikronowej meloksykamu rozpoczęło się w 2013 r. [9]. W badaniach na zwierzętach, dotyczących procesów bólowych i zapalnych, oceniano również przydatność meloksykamu w formie polimeryzowanych nanokapsulek. Wyniki tego badania sugerują, że badana forma

meloksykamu może być szczególnie użyteczna w analgezji wyprzedzającej przed zabiegami chirurgicznymi [10].

PODSUMOWANIE

Niesteroidowe leki przeciwzapalne tworzą użyteczną i skuteczną grupę substancji przeciwbólowych. Z tego powodu mają ugruntowaną pozycję w zaleceniach postępowania w bólu pooperacyjnym. W aktualnych wytycznych miejsce znalazły również omawiane w niniejszym opracowaniu preferencyjne inhibitory COX-2 – nimesulid i meloksykam. Przy wnikliwej analizie wskazań i przeciwwskazań można je z powodzeniem stosować w analgezji prewencyjnej – wyprzedzającej (zamiennie z innymi NLPZ), a także w pooperacyjnym postępowaniu przeciwbólowym, zarówno w zabiegach z niewielkim urazem tkanek, jak i ambulatoryjnych (tzw. chirurgia jednego dnia). W przypadku tych drugich poleca się zaopatrzenie pacjenta w tzw. pakiet lekowy, zawierający stosowne leki przeciwbólne w odpowiedniej ilości (na okres 2–7 dni), właściwe dla danego rodzaju procedury operacyjnej.

Przykładowo, jeżeli u osób zgłaszających „łagodny” ból pooperacyjny o natężeniu poniżej 4 według NRS chcemy zastosować omawiane nimesulid albo meloksykam, to pakiet lekowy powinien zawierać: paracetamol (40 tabl. á 0,5 g) w dawce 0,5–1 g co 6 h przez 4–5 dni oraz nimesulid (granulat do sporządzania zawiesiny lub tabletki, 100 mg) w dawce 1 saszetka/tab. co 12 h przez 2–5 dni lub meloksykam w dawce 1 tabl. (15 mg) co 24 h przez 2–7 dni.

W przypadku zabiegów, w których uraz tkanek jest większy, nimesulid i meloksykam można stosować zarówno w analgezji prewencyjnej, jak i w leczeniu bólu pooperacyjnego w połączeniu z innymi grupami leków analgetycznych, w momencie kiedy możliwe jest przyjmowanie leków drogą doustną [1].

Podsumowując, nimesulid i meloksykam stanowią dobry przykład nowoczesnego podejścia do farmakoterapii, starającego się wykorzystać potencjalne zyski z działania danej substancji przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych. Obydwa leki ze względu na swoją farmakokinetykę i mechanizm działania mają unikalne właściwości, które mogą się okazać szczególnie użyteczne w konkretnych grupach pacjentów. Rozszerzają tym samym nasz arsenał do walki z bólem pooperacyjnym i zapewne zajmą należną im pozycję w jego leczeniu.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Hanna Misiólek
Katedra Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej, Wydział Lekarski z Oddziałem
Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
41-800 Zabrze, ul. 3 Maja 13/15
e-mail: katanestz@sum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Misiólek H., Cettler M., Woroń J. et al.: The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesth. Intens. Ther.* 2014; 46: 221-244.
2. Rainsford K.D.: *Nimesulide: actions and use* Birkhaeuser Verlag. Basel-Boston-Berlin 2005.
3. Klimiuk A.P., Sierakowski S.: Zastosowanie nimesulidu w chorobach reumatycznych. *Nowa Medycyna* 2/2002.
4. Bianchi M., Brogginini M.: Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: studies in rats and humans. *Int. J. Clin. Pract. suppl.* 2002; (128): 11-19.
5. Castellsague J., Pisa F., Rosole V. et al.: Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal antiinflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22(4): 365-375.
6. Misiólek H., Copik M.: Meloksikam ODT: nowe podejście do starego problemu. *Medycyna i Życie* 2014; 3-4.
7. Asghar W., Jamali F.: The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2014; 17 [Epub ahead of print].
8. McGettigan P., Henry D.: Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011; 8(9).
9. Atkinson T.J., Fudin J., Jahn H.L. et al.: What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med.* 2013; 14(supl. 1): S11-7.
10. Villalba B.T., Ianiski F.R., Wilhelm E.A. et al.: Meloxicam-loaded nanocapsules have antinociceptive and antiedematogenic effects in acute models of nociception. *Pain. Med.* 2013; 14(supl. 1): S11-7.